



P/4659-2

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:

Florenziano DELLA TORRE

Serial No.: 10/699,098

Filed: October 30, 2003

For: APPARATUS USABLE IN HAEMOFILTRATION TREATMENT

Confirmation No.: 2668

Date: September 19, 2006

Group Art Unit: 3761

Examiner: Leslie R. Deak

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

CLAIM FOR PRIORITY

Sir:

In order to complete the claim to priority in the above-identified application under 35 U.S.C. §119, applicant submits herewith the following certified document in support of the claim:

Certified copy of Italian Application No. , filed FI2002A000208, filed October 31, 2002.

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage as First Class Mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450, on September 19, 2006:

Max Moskowitz

Name of applicant, assignee or
Registered Representative

Signature

September 19, 2006

Date of Signature

MM:JK:ck

Respectfully submitted,

Max Moskowitz

Registration No.: 30,576

OSTROLENK, FABER, GERB & SOFFEN, LLP

1180 Avenue of the Americas

New York, New York 10036-8403

Telephone: (212) 382-0700

REGIONE PIEMONTE
REGIONAL HEALTH COMPANY A.S.L. 4
HOSPITAL OF TURIN
NORTH EMERGENCY SAN GIOVANNI BOSCO
Piazza Del Donatore Del Sangue 3 - 10154 Torino
ANESTESIA E RIANIMAZIONE B DEA

Al Procuratore Speciale
Roberto Intennimeo
Medical Service s.r.l.

RE: animal test results.

It is stated that during 2005-2006 we have executed an animal experimentation in order to verify the effectiveness of the system and circuit DECAPSMART of the Company Medical Service in the CO₂ removal. (note that Medical Service is the Italian Company that sells the apparatus of the present invention)

The collection of the data has been carried out: before the treatment, 30 min., 60 min., and 180 min. from the beginning of the treatment and at 30 min. from the end of the treatment.

The applied technique has demonstrated effective in determining a reduction of 20% of the arterial CO₂.

Turin - May 18, 2006.

Faithfully,
Dr. Sergio Livigni
Director of Anaesthesia and Resuscitation Ward.



1

REGIONE PIEMONTE
AZIENDA REGIONALE A.S.L. 4
PRESIDIO OSPEDALIERO:
TORINO NORD EMERGENZA SAN GIOVANNI BOSCO
Piazza Del Donatore Del Sangue 3 – 10154 Torino
ANESTESIA E RIANIMAZIONE B DEA

Al Procuratore Speciale
Roberto Intennimeo
Medical Service s.r.l.

2 { Oggetto: risultato sperimentazione animale }

3 { Con la presente si dichiara di avere eseguito una sperimentazione animale (anno 2005-2006) con l'obiettivo di verificare l'efficacia del sistema e del circuito DECAPSMART della Ditta Medical Service nella rimozione di CO₂ . }

Sono stati utilizzati degli animali simili tra di loro per peso (35-40kg). Per la sedazione si è utilizzato tiopentone sodico al dosaggio di 10-20 mg/kg. Una volta sedato, l'animale è stato trasferito in sala operatoria dove, previa intubazione , è stato posto in ventilazione controllata; è stato ridotto il volume minuto fino ad ottenere una PaCO₂ superiore a 60 mmHg ed un end-tidal CO₂ costante e dopo circa un'ora dalla stabilizzazione è stato iniziato il trattamento extracorporeo.

Contemporaneamente si è reso necessario utilizzare un sistema di riscaldamento attivo per evitare l'eccessiva perdita di calore legata al trattamento. Il decapneizzatore è stato montato su di un circuito da emofiltrazione e con un flusso ematico di 300 ml/min. All'interno del decapneizzatore è stato utilizzato un flusso di ossigeno costante di 8 lt/min.

Abbiamo utilizzato come anticoagulante l'eparina per poter consentire un corretto funzionamento del circuito e abbiamo monitorizzato l'efficacia dell'eparina con l'ACT che è stato mantenuto tra 180 e 230 s.

4 { La raccolta dei dati è stata effettuata con delle scadenze fisse: prima del trattamento, a 30 min, a 60 e 180 min dall'inizio del trattamento e a 30 minuti dalla fine del trattamento. }

Al termine del trattamento gli animali sono stati risvegliati ed accompagnati in apposita struttura e rapidamente reinseriti nel gregge.

La fase di risveglio è stata abbastanza rapida poiché non è stato necessario attendere il riscaldamento dell'animale visto che è stato sempre tenuto normotermico durante tutta la procedura.

5 { La tecnica applicata si è dimostrata efficace nel determinare una riduzione del 20% della CO₂ arteriosa. }

Non risulta possibile rilasciare i dati puntuali della sperimentazione in quanto non ancora pubblicati.

6 { Torino 18/05/2006 }

7

In fede
Dr Sergio Livigni
(Direttore SC Anestesia Rianimazione B-DEA)



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

FI2002 A 000208



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

18 FEB. 2004

IL DIRIGENTE
Paola Giuliano
Dr.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITA' AL PUBBLICO

MODULO A

marca
da
bollo

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

1) Denominazione Roberto Intennimeo PF
Residenza Via Valerio Laspro, 62 - Salerno codice NTNRRT59T02H703T
2) Denominazione Florenziano Della Torre PF
Residenza Via Fratelli Fresa, 5/10 - Nocera Inferiore (Salerno) codice DLLFRN61C18H703Q

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Ing. Lazzaro Martini cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Studio Brevetti Ing. Dr. Lazzaro Martini S.r.l.
via dei Rustici n. 5 città Firenze cap 50122 (prov) FI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____

gruppo/sottogruppo ☐ / ☐

"Apparecchiatura utilizzabile in trattamenti di emofiltrazione"

ANTICIPATA ACCESSIBILITA' AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ☐ / ☐ / ☐

N. PROTOCOLLO ☐

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Florenziano Della Torre 3) _____
2) _____ 4) _____

PRIORITA'

Nazione o
organizzazione

Tipo di priorità

numero di don.

deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

1) _____
2) _____
STUDIO Ing. Dr. Lazzaro Martini S.r.l.
Via dei Rustici 5 Firenze

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

Nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV ☐ n. pag. ☒ 09 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni
Doc. 2) ☒ PROV ☐ n. tav. ☒ 01 (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 3) ☒ RIS ☐ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 4) ☒ RIS ☐ lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 5) ☒ RIS ☐ designazione inventore
Doc. 6) ☒ RIS ☐ documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 7) ☒ RIS ☐ autorizzazione o atto di cessione
nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire € 162,68

obbligatorio

COMPILATO IL 30 / 10 / 2002 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Ing. Lazzaro Martini

CONTINUA (SI/NO) ☒ NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA (SI/NO) ☒ SI

CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA ARTIGIANATO AGRICOLTURA DI FIRENZE

codice 48

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA FI2002A000208

Reg. A

L'anno DUEMILADUE, il giorno TRENTUNO del mese di OTTOBRE

Il (i) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

NESSUNA

IL DEPOSITANTE

Timbro dell'ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA _____
 NUMERO BREVETTO _____

REG. A

DATA DI DEPOSITO / /
 DATA DI RILASCIO / /

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione
 Residenza

Roberto Intennimeo

Via Valerio Laspro, 62 - Salerno

Florenziano Della Torre

Via Fratelli Fresa, 5/10 - Nocera Inferiore (Salerno)

D. TITOLO

"Apparecchiatura utilizzabile in trattamenti di emofiltrazione"

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo sottogruppo)

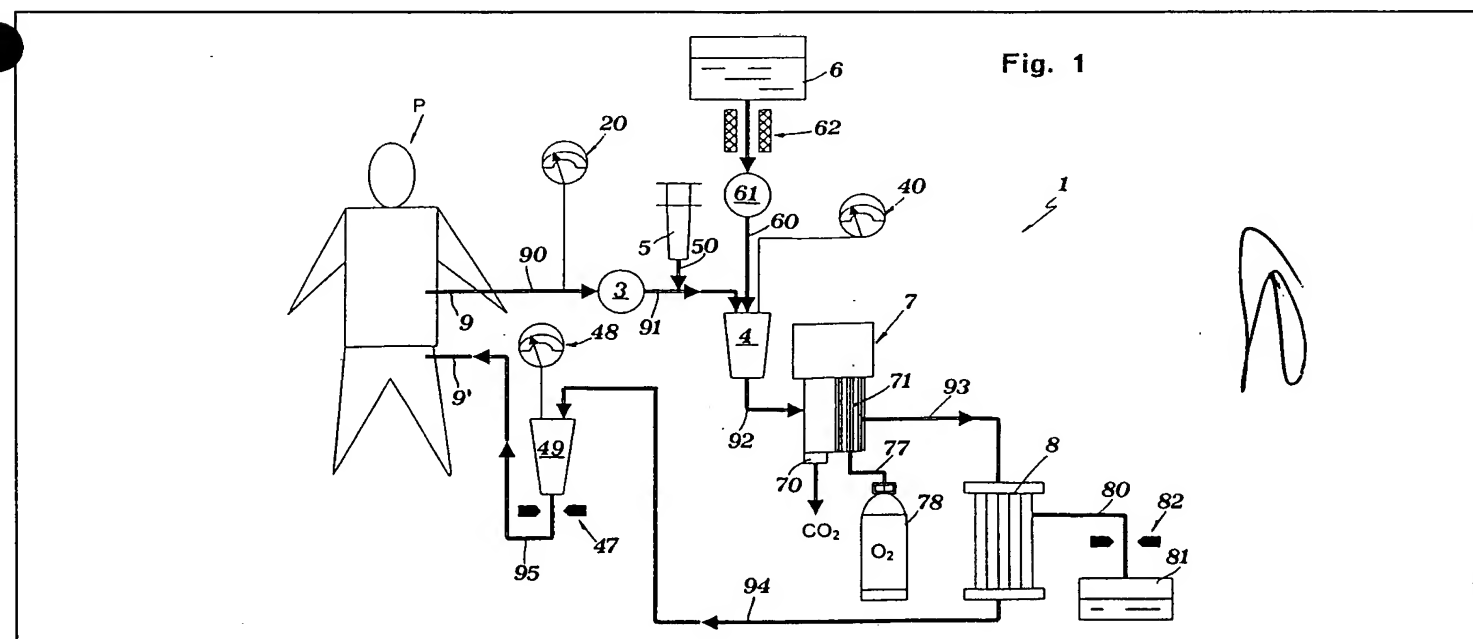
 /

L. RIASSUNTO

Il trovato è relativo ad un'apparecchiatura per terapie di tipo CRRT, del tipo eseguibile utilizzando una macchina per emofiltrazione comprendente mezzi di collegamento (9, 9') in uscita da e rispettivamente in entrata in vasi sanguigni di un paziente, mezzi di trattamento del sangue comprendenti una pompa (3), mezzi per aggiungere farmaci o altre sostanze a scopo terapeutico (5), mezzi per immettere nel sangue un liquido di reintegro (6), mezzi di filtrazione (8) del sangue, tra loro collegati in cascata da relativi condotti; l'apparecchiatura comprende un dispositivo ossigenatore (7). (Fig. 1).



M. DISEGNO



DESCRIZIONE

La presente invenzione concerne un'apparecchiatura utilizzabile in trattamenti terapeutici del tipo conosciuto con la sigla CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy, cioè terapia continua di sostituzione renale).

È noto che per varie ragioni può risultare necessario integrare o sostituire la funzione renale in pazienti al fine di rimuovere liquidi e sostanze solubili di scarto come, ad esempio, sostanze somministrate al paziente e/o sostanze di scarto presenti nel sangue per cause patologiche, chirurgiche, ecc..

Vi sono varie procedure che vengono utilizzate a tale scopo e, tra queste, l'emodialisi, l'emofiltrazione e l'ultrafiltrazione. Tutte queste procedure prevedono di prelevare prodotti di scarto dal paziente; in pratica, il sangue del paziente viene fatto passare attraverso filtri o membrane per eliminarne le sostanze di scarto e viene quindi restituito al paziente.

Tra le procedure utilizzate per pazienti in gravi condizioni vi è l'emofiltrazione continua artero-venosa e quella veno-venosa, chiamate, rispettivamente, CAVH, abbreviazione di Continuous ArterioVenous Hemofiltration, e CVVH, abbreviazione di Continuous VenoVenous Hemofiltration, oppure, in generale CRRT, abbreviazione specificata in precedenza. In questo tipo di procedura, il paziente è costantemente collegato alla macchina che esegue l'emofiltrazione per prolungati periodi di tempo.

Possibili esempi di realizzazione di una macchina nota per trattamenti di CRRT sono descritti in US-5,211,849 ed in US-6,349,170. In pratica, una macchina per CRRT comprende un'unità centrale collegabile in entrata ed in uscita ad un paziente, ad esempio tramite uno o più cateteri inseriti in corrispondenti vasi sanguigni, per prelevare in continuo il sangue da trattare e per restituirlo dopo il

trattamento. In generale, l'unità centrale di una macchina per CRRT comprende una pompa per il sangue, mezzi di riscaldamento e trattamento del sangue, come, ad esempio, mezzi per aggiungere eparina, mezzi per immettere nel sangue il liquido di reintegro ed un emo-filtro. Il sangue prelevato in continuo dal paziente viene perciò spinto dalla pompa per il sangue lungo il circuito della macchina, per essere addizionato di eparina, di liquido di reintegro opportunamente riscaldato e per essere quindi filtrato prima di essere reimpresso nel paziente.

Un inconveniente dei sistemi di CRRT attualmente in uso è costituito dal fatto che essi presentano una velocità di trattamento non sufficientemente elevata in rapporto alle necessità del paziente.

Un altro inconveniente dei sistemi noti per CRRT deriva dall'obbligo di utilizzare una pompa per l'ultrafiltrato; questo può causare una minore tollerabilità del trattamento da parte dei pazienti cronici o emodinamicamente instabili, nei quali è sempre incognita la capacità di refilling.

Scopo principale del presente trovato è di eliminare gli inconvenienti summenzionati.

A questo risultato si è pervenuti in conformità dell'invenzione adottando l'idea di realizzare un'apparecchiatura per CRRT avente le caratteristiche descritte nella rivendicazione 1. Altre caratteristiche sono oggetto delle rivendicazioni dipendenti.

I vantaggi che derivano dalla presente invenzione consistono essenzialmente in ciò che con l'apparecchiatura in oggetto si ottiene un notevole miglioramento della decapneizzazione, cioè si ottiene un abbattimento elevato dei valori di CO_2 nel sangue. A titolo sperimentale, si è rilevato che diminuendo la Fi O_2 dal

100 al 70% , la saturazione di O₂ nel paziente passa dal 92 al 100%. Tale valore riveste notevole importanza, in quanto la scarsa capacità del polmone di scambiare O₂ costituisce una complicanza grave in molti pazienti. Un altro vantaggio consiste nel fatto che il principio della presente invenzione può essere applicato a macchine già esistenti con modifiche che consentono perciò una più completa ed efficace utilizzazione di materiale già esistente. Inoltre, un'apparecchiatura realizzata in conformità del trovato mantiene inalterate le sue caratteristiche nel tempo con una manutenzione estremamente limitata.

Questi ed ulteriori vantaggi e caratteristiche della presente invenzione saranno più e meglio compresi da ogni tecnico del ramo dalla descrizione che segue e con l'aiuto degli annessi disegni, dati quale esemplificazione pratica del trovato, ma da non considerarsi in senso limitativo, nei quali:

- la Fig. 1 illustra un possibile esempio di realizzazione di una apparecchiatura per CRRT in conformità con la presente invenzione, nella quale i particolari non sono in scala e sono rappresentati solo schematicamente.

Nei disegni allegati un'apparecchiatura per CRRT in conformità del presente trovato è stata contrassegnata con 1 nella sua totalità.

L'apparecchiatura 1 è collegata, in entrata, ad un paziente P con un primo condotto 9 che, ad esempio, può essere costituito da un catetere femorale del tipo DLC600 KC da 11,5 Fr. oppure di tipo DLC 800 KC della società Horizon Medical Product. Ovviamente, il collegamento al paziente può essere realizzato con differente materiale ed i dati forniti anche per le altre parti componenti in seguito descritte hanno valore di esempio e non limitano le



possibili alternative.

Il catetere 9 si collega ad un condotto 90 sul quale, a valle, è disposta ed agente una pompa per il sangue 3; sul condotto 90, inoltre, è previsto un misuratore 20, atto a rilevare la pressione arteriosa in aspirazione dal paziente. Lungo il percorso del sangue, i tratti successivamente attraversati sono definiti da porzioni di condotto indicate con 91, 92, 93, 94 e 95.

La pompa 3 spinge verso valle il sangue (la cui direzione di flusso è indicata con le frecce) il quale perviene ad un elemento di raccordo 4, dopo essere stato addizionato di eparina, tramite un condotto 50 affluente sul condotto 91 e collegato ad un relativo serbatoio 5 di tale sostanza (siringa 5). Al raccordo 4 è collegato, in entrata, un condotto 60, il quale porta, sotto l'azione di una pompa 61, il liquido di reintegro o infusato, che è contenuto in un serbatoio 6 ed è sottoposto a riscaldamento sotto l'azione di mezzi di riscaldamento 62.

In corrispondenza del raccordo 4 è previsto un misuratore 40 atto a rilevare la pressione in quel punto del percorso.

A valle del raccordo 4, il tratto di condotto 92 perviene ad un dispositivo ossigenatore 7 o decapneizzatore. Il dispositivo ossigenatore può essere del tipo neonatale denominato Jostra Polystan mycro o Jostra Safe mycro. Il dispositivo ossigenatore 7 è collegato, tramite un condotto 77, ad un serbatoio di ossigeno 78 (bombola 78 O₂) e, al suo interno, è provvisto una membrana ossigenante 71. La funzione del dispositivo ossigenatore 7 è quella di addurre ossigeno per eliminare CO₂ dal sangue; a tale scopo è prevista un'uscita 70 dal dispositivo 7 attraverso la quale la CO₂ viene eliminata ovvero convogliata verso relativi mezzi misuratori non illustrati.

A valle del decapneizzatore 7, il tratto 93 del condotto conduce ad un filtro del

sangue o emofiltro 8. Il filtro 8 presenta un'uscita verso un condotto 80 per lo scarico dell'ultrafiltrato fino ad un relativo serbatoio di raccolta 81. Sul condotto 80 sono previsti mezzi di controllo 82 che possono essere costituiti, ad esempio, da un rilevatore di perdite ematiche nell'ultrafiltrato, direttamente agente sul condotto 80.

Come filtro del sangue 8 può essere utilizzato un emofiltro attualmente in commercio ad esempio un emofiltro del tipo MEDISULFONE D200 della società MEDICA.

Vantaggiosamente, con la presente apparecchiatura 1, non viene utilizzata una pompa per l'ultrafiltrato poiché, grazie alla presenza del decapneizzatore od ossigenatore 7, l'ultrafiltrazione avviene naturalmente, in modo più fisiologicamente corretto.

A valle del filtro 8, il tratto 94 del condotto perviene ad un elemento 49, costituito da una vaschetta venosa e sul quale è agente un misuratore 48, atto a misurare la pressione di ritorno del sangue al paziente.

A valle dell'elemento 49 il tratto 95 del condotto, sul quale è previsto un rilevatore di aria 47 per prevenire possibili emboli (può essere del tipo denominato UABD, ultrasonic air bubble detector) si collega ad un catetere di ritorno 9' che riporta il sangue al paziente P.

In pratica, un'apparecchiatura in conformità della presente invenzione comprende una macchina per CRRT ed un dispositivo ossigenatore o decapneizzatore. Come possibile esempio di macchina per CRRT può essere utilizzata quella denominata Equasmart Medica, opportunamente corredata di tubazioni di collegamento, cateteri, raccordi, ecc..

In fase sperimentale, si sono riscontrati molti vantaggi.

In particolare, l'apparecchiatura risulta vantaggiosa in tutti quei casi nei quali è necessario produrre un'integrazione della saturazione del sangue in concentrazione di ossigeno, ma soprattutto, una sottrazione di CO_2 in quei pazienti per i quali risulta difficoltosa l'applicazione di una corretta terapia respiratoria sostitutiva.

L'apparecchiatura si rende operativa applicando al paziente in trattamento di CVVH impostando un calo ponderale al paziente pari alle necessità del caso. A titolo di esempio, è possibile programmare un calo di peso totale di 2400 g ed un calo orario di 100 g. Questi due parametri determinano una durata del trattamento pari a 24 ore. Si può impostare una somministrazione di anticoagulante corrispondente a 1,5 volte il tempo di coagulazione del sangue; si programmerà quindi un flusso di pompa (QB) pari a 280-300 ml/min ed un flusso di ossigeno (QO_2) pari a 500 ml/min.

A livello di metodologia di cura, con il presente trovato, si prevede perciò di collegare un paziente ad una macchina per trattamento CRRT, utilizzando un dispositivo ossigenatore disposto ed agente a monte del filtro il sangue ed a valle della pompa del sangue. Tale posizionamento del dispositivo ossigenatore risulta particolarmente importante; infatti, in questo modo le membrane ossigenanti del dispositivo ossigenatore vengono impiegate in una condizione nella quale non è presente la pressione in aspirazione (negativa) del tratto a monte della pompa del sangue e, allo stesso tempo, le membrane vengono utilizzate senza la concentrazione del sangue caratteristica del tratto venoso, la quale potrebbe comprometterne la funzionalità nel tempo.

Inoltre, sempre a livello di metodologia, si può prevedere di impostare un calo ponderale (ossia la quantità di liquido da drenare) pari alle necessità del caso

specifico da trattare, ovvero in conformità con le prescrizioni del medico. Verrà quindi prevista un'infusione di anticoagulante in linea con i protocolli normalmente utilizzati in CRRT, impostando un flusso sanguigno (QB) superiore ai 300 ml/min ed un flusso di ossigeno (QO₂) superiore al QB. Risulta importante monitorare in modo continuo sia il tempo di coagulazione, che dovrà rimanere una volta e mezzo quello normale, così come i valori della saturazione dell'ossigeno, dell'ematocrito, del volume ematico, ecc.. Può essere utilizzata a tale scopo l'apparecchiatura denominata CRITE-LINE o altre apparecchiature analoghe.

I particolari di esecuzione possono comunque variare in maniera equivalente nella forma, dimensioni, disposizione degli elementi, natura dei materiali impiegati, senza peraltro uscire dall'ambito dell'idea di soluzione adottata e perciò restando nei limiti della tutela accordata dal presente brevetto.



RIVENDICAZIONI

1. Apparecchiatura per terapie di tipo CRRT, del tipo eseguibile utilizzando una macchina per emofiltrazione comprendente mezzi di collegamento (9, 9') in uscita da e rispettivamente in entrata in vasi sanguigni di un paziente, mezzi di trattamento del sangue comprendenti una pompa (3), mezzi per aggiungere farmaci o altre sostanze a scopo terapeutico (5), mezzi per immettere nel sangue un liquido di reintegro (6), mezzi di filtrazione (8) del sangue, tra loro collegati in cascata da relativi condotti, caratterizzata dal fatto che comprende un dispositivo ossigenatore (7).
2. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto dispositivo ossigenatore (7) è disposto a valle di mezzi di trattamento del sangue comprendenti una pompa per il sangue (3).
3. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto dispositivo ossigenatore (7) è disposto a monte dei mezzi di filtrazione del sangue (8).
4. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto dispositivo ossigenatore (7) è disposto a monte dei mezzi di filtrazione del sangue (8) ed a valle di mezzi di trattamento del sangue comprendenti una pompa per il sangue (3).
5. Apparecchiatura secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detto dispositivo ossigenatore (7) comprende una membrana ossigenante (71), è collegato ad un serbatoio di ossigeno (78) ed è provvisto di un'uscita (70) attraverso la quale viene eliminata l'anidride carbonica.


Ing. Lazzaro Martini
N° 20 BM Albo Consulenti

Per Incarico



Fig. 1

